

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/031382

PCT/JPC0/04839

日本国特許庁

09.08.00

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/4839

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1999年 7月19日

REC'D 03 OCT 2000

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第204809号

WIPO

PCT

出願人  
Applicant(s):

東レ株式会社

4

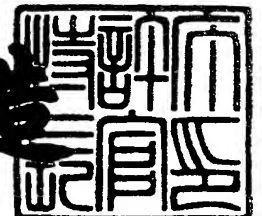
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3073409

【書類名】	特許願
【整理番号】	66L00130-A
【提出日】	平成11年 7月19日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	A61K 31/485
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研 究所医薬研究所内
【氏名】	田中 利明
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研 究所医薬研究所内
【氏名】	長瀬 博
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研 究所医薬研究所内
【氏名】	遠藤 孝
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研 究所医薬研究所内
【氏名】	川村 邦昭
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研 究所医薬研究所内
【氏名】	藤村 森広
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研 究所医薬研究所内
【氏名】	駒形 俊和

【特許出願人】

【識別番号】 000003159  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号  
【氏名又は名称】 東レ株式会社  
【代表者】 平井 克彦  
【電話番号】 03-3245-5648

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005186  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【プルーフの要否】 要

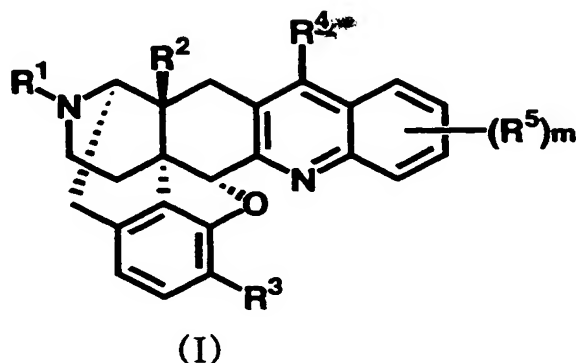
【書類名】 明細書

【発明の名称】 頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



〔式中、 $R^1$ は、水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6～12のアリール、炭素数7～13のアラルキル、炭素数2～7のアルケニル、炭素数1～5のアルカノイル、フラン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）、またはチオフエン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）を表し、

$R^2$ および $R^3$ は、独立して水素、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、炭素数7～13のアラルキルオキシ、または炭素数7～13のアリールカルボニルオキシを表し、

$m$ は0～4の整数を表し、

$R^5$ はベンゼン環上の $m$ 個の置換基であり、それぞれ別個に $R^{18}$ を表し、または隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の $R^5$ が一緒になって縮合環構造Aを表し（ただし、残る0～2個の $R^5$ は別個に $R^{18}$ を表すかまたはもう1組の縮合環構造Aを表す）、

縮合環構造Aは、0～4個の置換基 $R^9$ で置換されたベンゾ、インデノ、ナフト、ピリド、もしくは炭素数5～7のシクロアルケノ、または無置換のジオキソレ

ノを表し、

$R^9$ および $R^{18}$ は、(1)それぞれ別個にフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、炭素数1～3のヒドロキシアルキル、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_kCO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_kNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_kN(R^7)COR^8$ （ここで、 $k$ は0～5の整数を表し、 $R^6$ は炭素数1～5のアルキルを表し、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ別個に水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～6のシクロアルキルアルキルを表す）を表し、および／または(2)環縮合部をはさんで隣接する炭素にそれぞれ置換する $R^9$ と $R^{18}$ とが一緒になって $R^9-R^{18}$ となりエタノ、プロパノ、または $\alpha$ -ベンゼノのいずれかの架橋構造を表し、

$R^4$ は、水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のヒドロキシアルキル、炭素数6～12のアリール（ただし、1種以上の置換基 $R^{17}$ により置換されていてもよい）、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $OR^{12}$ 、 $COOR^{13}$ 、または $CONR^{14}R^{15}$ を表し、またはペリ位に置換した $R^5$ と一緒にあって $R^4-R^5$ となり、 $N(R^{16})CO$ 、 $N(R^{16})C(=NH)$ 、 $N(R^{16})CH_2$ 、 $\alpha$ -ベンゼノ、エタノ、プロパノ、またはブタノのいずれかの架橋構造を表し、

$R^{17}$ は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはシアノを表し、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{16}$ は、それぞれ別個に水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数7～13のアラルキル、または炭素数1～5のアルカノイルを表し、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、それぞれ別個に水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数6～12のアリール、または炭素数7～13のアラルキルを表す。]

で示されるキノリノモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩の有効量を含んでなる頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項2】一般式(I)において、 $R^4$ が炭素数1～5のアルキル、 $NR^{10}R^{11}$

1、またはペリ位に置換した $R^5$ と一緒に $R^4-R^5$ となり、 $N(R^{16})CO$ の架橋構造である( $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{16}$ は請求項1記載の定義に同じ)請求項1記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項3】一般式(I)において、 $R^1$ が炭素数1~5のアルキル、炭素数4~7のシクロアルキルアルキル、炭素数7~13のアラルキル、フラン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1~5である)、またはチオフェン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1~5である)である請求項2記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項4】一般式(I)において、 $R^4$ が水素である請求項1記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項5】一般式(I)において、 $R^1$ が炭素数1~5のアルキル、炭素数4~7のシクロアルキルアルキル、炭素数7~13のアラルキル、フラン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1~5である)、またはチオフェン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1~5である)である請求項4記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、キノリノモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩からなる頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、高齢化社会の到来とともに、頻尿または尿失禁に悩む患者数は年々増加の傾向をたどっている。現在、頻尿または尿失禁に対する薬物治療剤としては、主に抗コリン作用、平滑筋直接弛緩作用を有する塩酸ロピペリン、塩酸オキシブチニン及び塩酸フラボキサートが使用されている。

【0003】

しかしこれら既存薬は、口渇、便秘等の消化器症状、起立性低血圧などの循環器症状、また尿閉、残尿等の排尿障害が副作用として多く発生する。



## 【0004】

脳血管障害や痴呆症は、高齢者における排尿障害の最大の原因と考えられている。近年、これら脳疾患にともなう頻尿または尿失禁の治療に抗コリン作用を有する既存薬を適応することで、脳内のアセチルコリンの働きが抑制され、脳疾患自体が進行してしまうことが懸念されている。

## 【0005】

これら既存薬が有する副作用は患者のクオリティー・オブ・ライフ（QOL）において満足できないものであり、副作用のない頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の開発が強く望まれている。

## 【0006】

一方、キノリノモルヒナン誘導体の先行技術として、米国特許 4,816,586号をはじめ国際公開特許9414445号、国際公開特許9843977号がある。これら特許には、鎮痛、鎮咳や脳障害治療剤などが開示されているが、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤についてはなんら開示されていない。

## 【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、副作用の軽減された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を提供することにある。

## 【0008】

## 【課題を解決するための手段】

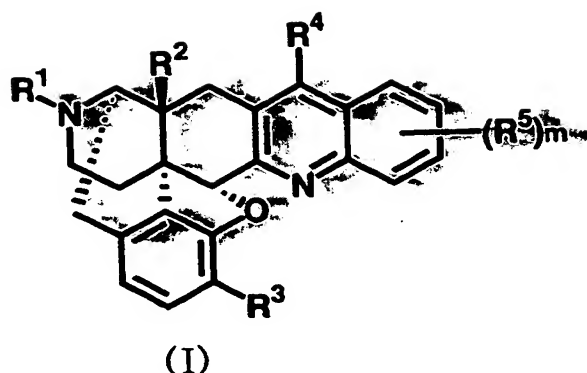
前記の目的は以下の本発明により達成される。

## 【0009】

すなわち、本発明は一般式（I）

## 【0010】

【化2】



(I)

〔式中、R<sup>1</sup>は、水素、炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6～12のアリール、炭素数7～13のアラルキル、炭素数2～7のアルケニル、炭素数1～5のアルカニル、フタジエン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である）を表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して水素、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカニルオキシ、炭素数7～13のアラルキルオキシ、または炭素数7～13のアリールカルボニルオキシを表し、

mは0～4の整数を表し、

R<sup>5</sup>はベンゼン環上のm個の置換基であり、それぞれ別個にR<sup>18</sup>を表し、または隣接する炭素にそれぞれ置換する2個のR<sup>5</sup>が一緒になって縮合環構造Aを表し（ただし、残る0～2個のR<sup>5</sup>は別個にR<sup>18</sup>を表すかまたはもう1組の縮合環構造Aを表す）、

縮合環構造Aは、0～4個の置換基R<sup>9</sup>で置換されたベンゼン、イシデ、ナフト、ピリド、もしくは炭素数5～7のシクロアリル、または無置換のジオキソレノを表し、

R<sup>9</sup>およびR<sup>18</sup>は、(1)それぞれ別個にフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、

炭素数 1～3 のヒドロキシアシル、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_kCO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_kNR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_kN(R^7)COR^8$  (ここで、 $k$  は 0～5 の整数を表し、 $R^6$  は炭素数 1～5 のアルキルを表し、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 4～6 のシクロアルキルアルキルを表す) を表し、および/または (2) 環縮合部をはさんで隣接する炭素にそれぞれ置換する  $R^9$  と  $R^{18}$  とが一緒になって  $R^9-R^{18}$  となりエタノ、プロパノ、または  $\alpha$ -ベンゼノのいずれかの架橋構造を表し、

$R^4$  は、水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のヒドロキシアシル、炭素数 6～12 のアリール (ただし、1 種以上の置換基  $R^{17}$  により置換されていてもよい)、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $OR^{12}$ 、 $COOR^{13}$ 、または  $CONR^{14}R^{15}$  を表し、またはペリ位に置換した  $R^5$  と一緒になって  $R^4-R^5$  となり、 $N(R^{16})CO$ 、 $N(R^{16})C(=NH)$ 、 $N(R^{16})CH_2$ 、 $\alpha$ -ベンゼノ、エタノ、プロパノ、またはブタノのいずれかの架橋構造を表し、

$R^{17}$  は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルコキシ、炭素数 1～5 のアルカノイルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはシアノを表し、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{16}$  は、それぞれ別個に水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 7～13 のアラルキル、または炭素数 1～5 のアルカノイルを表し、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それぞれ別個に水素、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 6～12 のアリール、または炭素数 7～13 のアラルキルを表す。]

で示されるキノリノモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩からなる頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤に関する。

【0011】

#### 【発明の実施の形態】

本発明は一般式 (I) で示されるキノリノモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩からなる頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤である。

## 【0012】

一般式 (I) で示されるキノリノモルヒナン誘導体のうち、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $m$ が前記定義に同じであり、 $R^4$ が炭素数1～5のアルキル、 $NR^{10}R^{11}$ 、またはペリ位に置換した $R^5$ と一緒にあって $R^4-R^5$ となり、 $N(R^{16})CO$ の架橋構造である( $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{16}$ は前記定義に同じ)である化合物が好ましく、中でも $R^1$ が炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数7～13のアラルキル、フラン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である)、またはチオフェン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である)である化合物が好ましい。

## 【0013】

また、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $m$ が前記定義に同じであり、 $R^4$ が水素である化合物も好ましく、その中でも $R^1$ が炭素数1～5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、炭素数7～13のアラルキル、フラン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である)、またはチオフェン-2-イルアルキル(ただし、アルキル部分の炭素数は1～5である)である化合物が好ましい。

## 【0014】

一般式 (I) のキノリノモルヒナン誘導体の各置換基について、より具体的に説明する。

## 【0015】

$R^1$ としては水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、フェニル、ナフチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数2から7のアルケニル、炭素数1から5のアルカノイル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル(ただし、ここで示す炭素数は、フラン-2-イルアルキルのアルキル部分の炭素数を示す)、炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキル(ただし、ここで示す炭素数は、チオフェン-2-イルアルキルのアルキル部分の炭素数を示す)が好ましく、特に水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、ベンジル、フェネチル、フェニルブ

ロピル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、アセチル、フラン-2-イルメチル、フラン-2-イルエチル、フラン-2-イルプロピル、チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-2-イルエチル、チオフェン-2-イルプロピルが好ましい。これらの中でも特に水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルメチル、フェネチル、フラン-2-イルエチル、チオフェン-2-イルエチルが好ましい。

# 【0016】

$R^2$ 、 $R^3$ としては水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、アセトキシ、ベンジルオキシ、ベンゾイルオキシが好ましい。これらの中でも特に $R^2$ としてはヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが、また特に $R^3$ としては水素、ヒドロキシ、メトキシが好ましい。

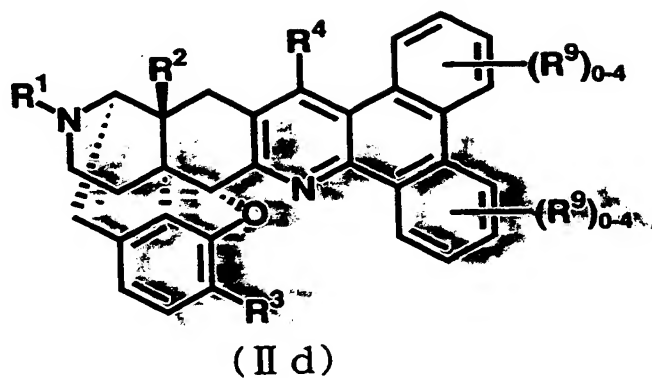
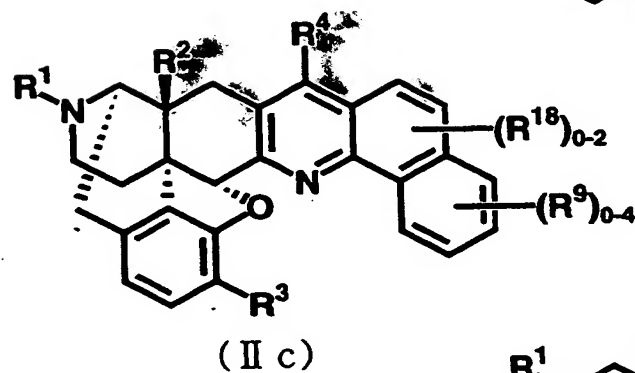
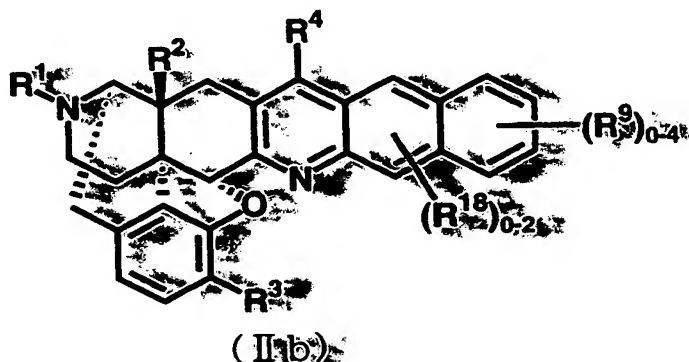
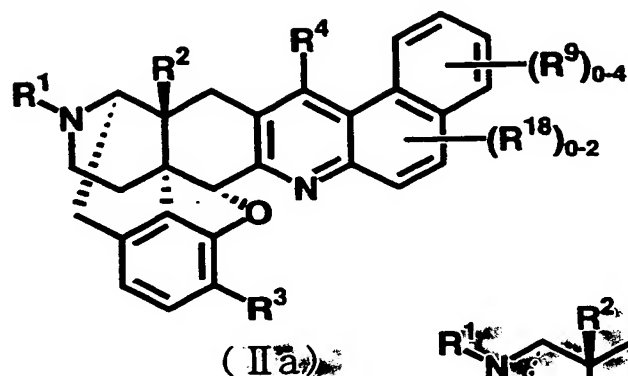
# 【0017】

$R^5$ は、縮合環構造Aを形成しない場合には $R^{18}$ を表し、この場合の $R^{18}$ としてはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $CO_2R^7$ 、 $CH_2CO_2R^7$ 、 $(CH_2)_2CO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $CH_2NR^7R^8$ 、 $(CH_2)_2NR^7R^8$ 、 $N(R^7)COR^8$ 、 $CH_2N(R^7)COR^8$ 、または $(CH_2)_2N(R^7)COR^8$ が好ましく、これらの場合の $R^6$ としてはメチル、エチル、 $R^7$ としては水素、メチル、 $R^8$ としては水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルブチルがそれぞれ好ましい。また、 $R^5$ のうち、2個の $R^5$ が一緒になって縮合環構造Aを形成する場合には、残る0～2個の $R^5$ は前述の $R^{18}$ であるか、さらに2個の $R^5$ が一緒になって縮合環構造Aを形成するかのいずれかである。この縮合環構造Aとしては、0～2個の $R^9$ で置換されたベンゾ、インデノ、ナフト、ピリド、もしくはシクロヘキセノ、または無置換のジオキソレノが好ましく、特に0～1個の $R^9$ で置換されたベンゾ、インデノ、シクロヘキセノ、無置換のシオキソレノが好ましい。例えば、2個の $R^5$ が一緒になっ

て1個の縮合環構造Aを形成し、この縮合環構造Aがベンゾである場合は、一般式(I)の化合物は、具体的には下記の一般式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)で例示されるが、これらは一般式(I)を限定するものではない。

【0018】

【化3】

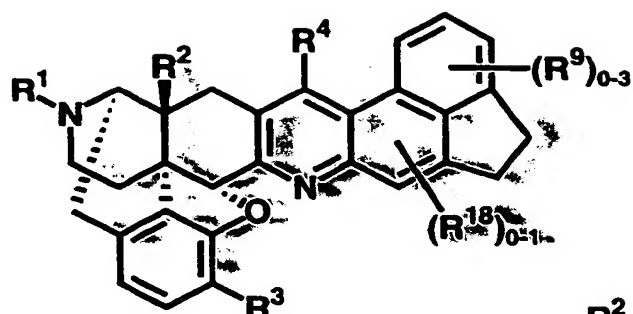


$R^9$ としては、 $R^{18}$ と一緒にあって $R^9-R^{18}$ の架橋構造を形成しない場合には

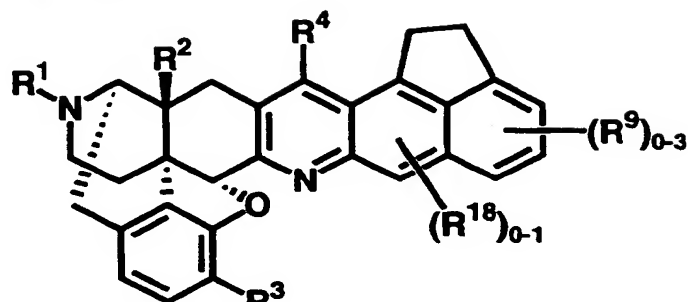
フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $CO_2R^7$ 、 $CH_2CO_2R^7$ 、 $(CH_2)_2CO_2R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $CH_2NR^7R^8$ 、 $(CH_2)_2NR^7R^8$ 、 $N(R^7)COR^8$ 、 $CH_2N(R^7)COR^8$ 、または  $(CH_2)_2N(R^7)COR^8$  が好ましく、これらの場合の  $R^6$  としてはメチル、エチル、 $R^7$  としては水素、メチル、 $R^8$  としては水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルブチルがそれぞれ好ましい。また、 $R^9$  と  $R^{18}$  とが一緒になって  $R^9-R^{18}$  となり架橋構造を形成しても良くこの場合には、この架橋構造としてはエタノ、 $\alpha$ -ベンゼノが好ましい。例えば、この架橋がエタノであり、かつ前記縮合環構造 A がベンゾである場合は、一般式 (I) の化合物は、具体的には下記の一般式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId) で例示することができるが、これらは一般式 (I) を限定するものではない。

【0019】

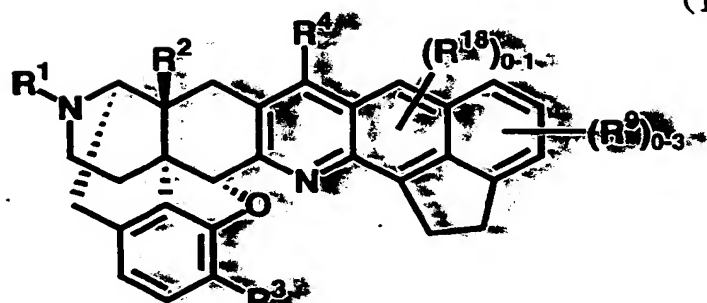
【化 4】



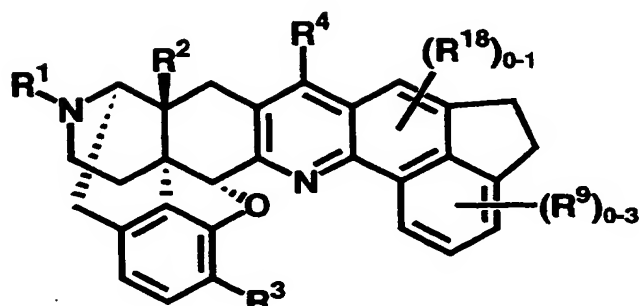
(III a)



(III b)



(III c)



(III d)

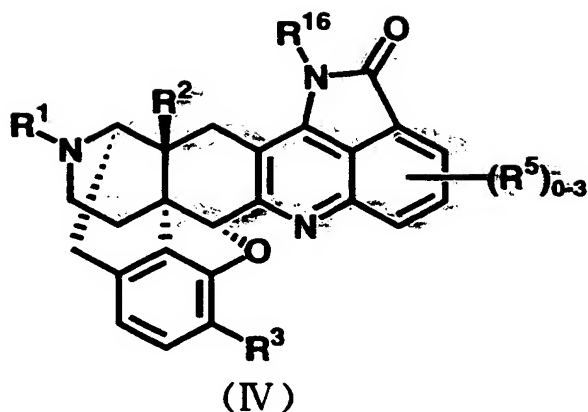
$R^4$ としては、ペリ位に置換した $R^5$ と一緒に $R^4-R^5$ の架橋構造を形成しない場合には、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、炭素数1から3のヒドロキシアルキル、炭素数6から12のアリール（ただし、1種以上の置換基 $R^{17}$ により置換されていてもよい）、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $OR^{12}$ 、 $COOR^{13}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$ が好ましく、この場合の $R^{10}$ としては水素、メチル、エチル、ブ



ロピル、ベンジル、 $R^{11}$ としては水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、ベンジル、フェネチル、炭素数1から5のアルカノイル、 $R^{12}$ としては水素、メチル、アセチル、 $R^{13}$ としては水素、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、 $R^{14}$ としては水素、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、 $R^{15}$ としては水素、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、 $R^{17}$ としてはフルオロ、クロロ、ブロモ、アミノ、メチル、エチルが好ましい。これらの $R^4$ の中でも、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、フェニル、ナフチル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、（シクロヘキシルメチル）アミノ、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、カルバモイル、メチルカルバモイル、フェニルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、ジメチルカルバモイルが好ましく、これらの中でも特に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、フェニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、（シクロヘキシルメチル）アミノ、ベンジルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルが好ましい。また $R^4$ のうち、ペリ位に置換した $R^5$ と一緒にあって $R^4-R^5$ の架橋構造を形成する場合には、この $R^4-R^5$ の架橋構造は、 $N(R^{16})CO$ 、 $N(R^{16})C(=NH)$ 、 $N(R^{16})CH_2$ 、*o*-ベンゼノ、プロパノが好ましく、これらの中でも特に、 $N(R^{16})CO$ 、 $N(R^{16})C(=NH)$ 、 $N(R^{16})CH_2$ が好ましい。この場合の $R^{16}$ としては水素、メチル、エチル、ベンジル、アセチルが好ましい。例えば、 $R^4$ がペリ位に置換した $R^5$ と一緒にあって $R^4-R^5$ の架橋構造を形成し、この $R^4-R^5$ の架橋構造が $N(R^{16})CO$ である場合には、一般式(I)の化合物は、具体的には下記の一般式(IV)で例示されるが、これらは一般式(I)を限定するものではない。

【0020】

【化 5】



薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

【0021】

本発明の一般式 (I) で示される化合物は米国特許4,816,586号または国際公開特許9843977号に開示された方法により製造される。

【0022】

一般式 (I) で示されるキフリノモルヒナン誘導体が頻尿もしくは尿失禁の治療または予防に有効であることは、動物において律動的膀胱収縮運動を抑制する作用あるいは排尿反射を延長する作用を示すことで確認できる。動物において律動的膀胱収縮運動を抑制する作用あるいは排尿反射を延長する作用の評価はすでに報告されている文献 [Brain. Res., vol. 297, 191(1984)またはJ. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 240, 978(1987)] の方法で行いうるが、必ずしもこれらに限

定されるものではない。

#### 【0023】

本発明の化合物は、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防に有用な医薬品として用いることができる。特に、神経性頻尿、神経因性膀胱障害、夜間頻尿、過活動型膀胱、不安定膀胱、夜尿症、膀胱けいれん、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、前立腺肥大、前立腺癌などによって引き起こされる頻尿または尿失禁などの排尿障害の治療または予防に用いることができる。ここでいう神経因性膀胱障害とは膀胱、尿道、外尿道括約筋からなる下部尿路を支配している神経が何らかの障害を受けた結果、下部尿路の蓄尿、排尿機能が異常を来した状態をいう。神経に障害を与える疾患としては、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、脳炎、脳腫瘍、正常圧水頭症、痴呆、パーキンソン病、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、オリブ・橋・小脳萎縮症、Shy-Drager症候群、脊髄損傷、脊髄血管障害、脊髄腫瘍、脊髄炎、頸髄圧迫性疾患、脊髄空洞症、多発性硬化症、二分脊椎、脊髄髄膜瘤、Tethered cord症候群、ミエロパチー、心因性頻尿などがある。ただし、本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の利用は、これらの疾患例のみに限定されるものではない。

#### 【0024】

本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を医薬品として臨床で使用する際には、薬剤はフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されていてもよい。投与形態としては非経口投与、経口投与のいずれでも使用できる。投与剤型としては注射剤、錠剤、液剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などが挙げられ、これら剤型は公知の製剤技術によって製造することができる。投与量は患者の症状や年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対する有効成分量は1日0.0001mg~10g、好ましくは0.001mg~1gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【0025】

##### 【実施例】

以下、参考例および実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

## 【0026】

参考例1. 17-シクロプロピルメチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3' - [4', 5' - [イミノ(オキソメタノ)]キノリノ]モルヒナン1・塩酸塩、17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3' - (4' -アミノキノリノ)モルヒナン2・メタンスルホン酸塩、17-シクロプロピルメチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3' - (6', 6''-エタノ-7', 8'-ベンゾキノリノ)モルヒナン3・メタンスルホン酸塩の合成

上記の3つの化合物は国際公開特許9843977号に記載されている方法に準じて合成した。

## 【0027】

参考例2. 17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3' - (4' -メチルキノリノ)モルヒナン4・メタンスルホン酸塩の合成

国際公開特許9843977号に記載されている方法に準じて合成した。17-メチル-6-オキソ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-1,4 $\beta$ -ジヒドロキシ-3-メトキシモルヒナン 315 mg (1.00 mmol)、O-アミノアセトフェノン 133  $\mu$ l (1.10 mmol)を酢酸 6 mLに溶解し、加熱還流しキノリン合成を行った。反応溶液を減圧濃縮して得られた残査に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-14 $\beta$ -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3' - (4' -メチルキノリノ)モルヒナン 382 mg (収率92%)を得た。この精製物をDMF 10 mLに溶解し、n-プロパンチオール 0.40 mL (4.58 mmol)、カリウムt-ブトキシド 496 mg (4.42 mmol)を加えて、120度で3時間反応させた。反応溶液を冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム：メタノール (= 4 : 1) 混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題

化合物のフリー体 181 mg (収率 49%) として得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 4 を得た。

## 【0028】

参考例 3. 17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-(4'-ヒドロキシキノリノ)モルヒナン 5・メタンスルホン酸塩の合成

参考例 1 に記載されている方法で製造した 17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-14 $\beta$ -ジヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-(4'-アミノキノリノ)モルヒナン 400 mg (0.96 mmol) を酢酸 2.5 mL と 20% 硫酸水溶液 4 mL の混合溶媒に溶解して 0 度に冷却し、亜硝酸ナトリウム 87 mg の水溶液 1 mL を滴下し、そのまま 0 度で 1 時間攪拌し、この後続いて 4 時間加熱還流した。反応溶液を放冷し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にし、クロロホルム：メタノール (= 4 : 1) 混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-14 $\beta$ -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-(4'-ヒドロキシキノリノ)モルヒナン 167 mg (収率 40%) を得た。この精製物を DMF 7 mL に溶解し、n-プロパンチオール 0.17 mL (1.84 mmol)、カリウムt-ブトキシド 215 mg (1.92 mmol) を加えて、120 度で 3 時間反応させた。反応溶液を冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム：メタノール (= 4 : 1) 混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物のフリー体 69 mg (収率 45%) として得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 5 を得た。

## 【0029】

参考例 4. 17-メチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 6・メタンスルホン酸塩の合成

参考例 2 に記載の方法に準じ、O-アミノアセトフェノンの代わりに O-アミ

ノベンズアルデヒドを用いることで、表題化合物6を得た。

【0030】

参考例5. 17-フェネチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン7・メタンスルホン酸塩の合成

参考例1に記載されている方法で製造した17-水素-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-14 $\beta$ -ジヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-モルヒナン 150 mg (0.39 mmol)にベンジルアセトアルデヒド 240 mg (0.80 mmol), ソジウムトリアセトキシボロハイドライド 165 mg (0.78 mmol)を加え、1, 2ジクロロエタン 5 mLと酢酸 22  $\mu$ lに溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-フェネチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-14 $\beta$ -ジヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 186 mg (収率9.7%)を得た。この精製物をDMF 5 mLに溶解し、n-プロパシチオール 0.9 mL (2.10 mmol)、カリウムt-ブトキシド 210 mg (1.87 mmol)を加えて、120度で3時間反応させた。反応溶液を冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム：メタノール (= 4 : 1) 混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物のフリー体 143 mg (収率79%)として得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物7を得た。

【0031】

参考例6. 17-(2-チエニル)-エチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン8・メタンスルホン酸塩の合成

参考例1に記載されている方法で製造した17-水素-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-14 $\beta$ -ジヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-モルヒナン 99 mg (0.39 mmol)をベンゼン 8 mLに溶解させ、(2-チエニル

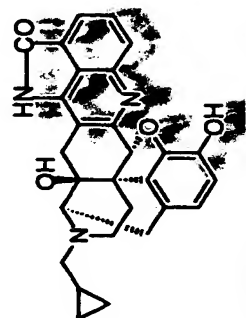
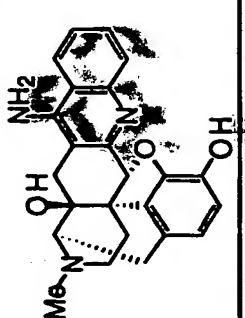
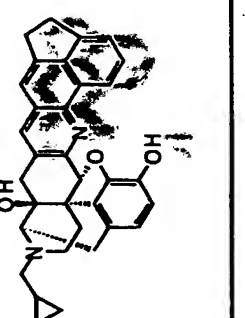
) エチルトシレート 327 mg (1.16 mmol)、トリエチルアミン 0.36 mL (2.58 mmol) を加え加熱還流して一晩攪拌した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、17-(2-チエニル)エチル-6, 7-デヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-14 $\beta$ -ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 2', 3'-キノリノモルヒナン 112 mg (収率 88%) を得た。この精製物を DMF 5 mL に溶解し、n-プロパンチオール 0.10 mL (1.10 mmol)、カリウムt-ブトキシド 124 mg (1.11 mmol) を加えて、120度で3時間反応させた。反応溶液を冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム：メタノール (= 4 : 1) 混合溶媒にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物のフリー体 85 mg (収率 79%) として得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 8 を得た。

【0032】

化合物 1 ~ 8 の構造式、酸付加塩、各種スペクトルデータを表 1 ~ 3 に示す。

【0033】

【表 1】

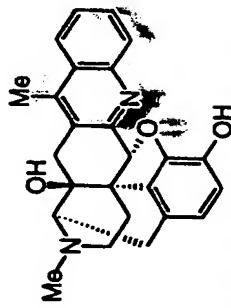
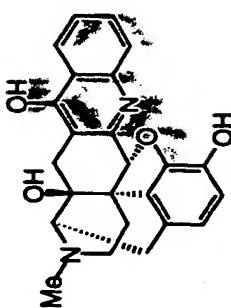
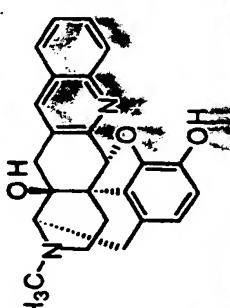
<p>化合物 1 塩酸塩</p>  <p>NMR (ppm) (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  0.55-0.65 (m, 2H), 0.80-1.00 (m, 2H), 1.17-1.30 (m, 1H),  2.04-2.12 (m, 1H), 2.84 (d, 1H, J=16.8 Hz), 2.84-2.95 (m, 1H),  3.03-3.15 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, J=16.8 Hz), 3.28-3.45 (m, 2H),  3.51 (dd, 1H, J=13.2, 7.2 Hz), 3.63 (d, 1H, J=19.8 Hz), 4.90-4.97  (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.83 (d, 1H,  J=8.1 Hz), 7.95-8.09 (m, 2H), 8.16-8.22 (m, 1H),  J=8.1 Hz.</p> <p>融点 235 (°C).  元素分析値  組成式 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>•1.25HCl•1.0H<sub>2</sub>O  計算値 C, 63.32; H, 5.36; N, 7.91; Cl, 8.34.  実測値 C, 63.23; H, 5.42; N, 7.94; Cl, 8.37.  IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)  1725, 1647, 1508, 1485, 1323, 1249, 1158, 1116, 1064,  1027, 926, 884.  Mass (FAB) 468 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>化合物 2 メタンスルホン酸塩</p>  <p>NMR (ppm) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  1.84-1.94 (m, 1H), 2.33 (s, 5.7H), 2.28-2.38 (m, 1H),  2.56-2.69 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.90 (d, J=17.1 Hz, 1H),  2.92-3.04 (m, 3H), 3.12 (dd, J=20.0, 6.4 Hz, 1H), 3.18-3.26  (m, 1H), 3.60 (d, J=20.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.78  (s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (br s,  1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.93-8.03 (m, 2H), 8.16 (br s, 1H),  8.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.22 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H),  9.53 (br s, 1H), 14.1 (br s, 1H).</p> <p>融点 256-265 (°C).  元素分析値  組成式 C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>•2.0CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H•0.2H<sub>2</sub>O•0.5EtOAc  計算値 C, 52.44; H, 5.56; N, 6.55; S, 10.60.  実測値 C, 52.25; H, 5.70; N, 6.58; S, 10.08.  IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)  3400, 1649, 1597, 1504, 1475, 1330, 1199, 1060, 1052,  785.  Mass (FAB) 402 (M+H)<sup>+</sup></p>	<p>化合物 3 メタンスルホン酸塩</p>  <p>NMR (ppm) (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  0.41-0.57 (2H, m), 0.59-0.79 (2H, m), 1.12 (1H, m), 1.91 (1H,  d, J=11.3 Hz), 2.32 (4.3H, s), 2.61-3.03 (3H, m), 2.86 (1H, d,  J=16.5 Hz), 3.03 (1H, d, J=16.8 Hz), 3.12-3.27 (2H, m),  3.37-3.55 (6H, m), 4.10 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.77 (1H, br s),  5.81 (1H, s), 6.46 (1H, br s), 6.65 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.57  (1H, s), 7.64 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.76 (1H, m), 8.06 (1H, s),  8.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.00 (1H, br s).</p> <p>融点 &gt;260°C (dec). (°C).  元素分析値  組成式 C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>•1.45CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H•0.9H<sub>2</sub>O  計算値 C, 62.87; H, 5.76; N, 4.26; S, 7.06.  実測値 C, 62.71; H, 6.03; N, 4.09; S, 7.26.  IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)  3400, 1626, 1510, 1466, 1423, 1379, 1325, 1199, 1118,  1052, 785, 561.  Mass (EI) 502 (M<sup>+</sup>)</p> <p>(塩ブリー体のデータ)</p>
---	---	---



特平 1 1 - 2 0 4 8 0 9

【 0 0 3 4 】

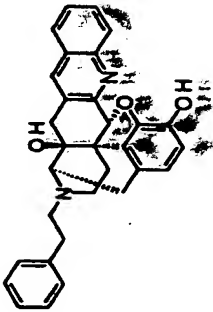
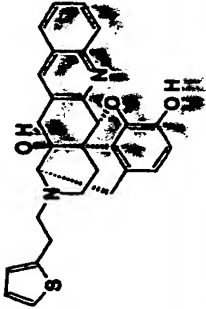
【表 2】

化合物 4 メタンスルホン酸塩	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  1.83 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3.0H), 2.50 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.63 (d, <i>J</i>=16.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, <i>J</i>=19.0, 6.9 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.29 (d, <i>J</i>=18.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H).</p> <p>融点 (°C).  元素分析値  組成式  計算値  実測値  IR (cm<sup>-1</sup>)  Mass (EI) 400 (M<sup>+</sup>)</p>
化合物 5	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  1.83 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 2.4-2.5 (m, 3.0H), 2.44 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.63 (d, <i>J</i>=16.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, <i>J</i>=19.0, 6.9 Hz, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.29 (d, <i>J</i>=18.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H).</p> <p>融点 (°C).  元素分析値  組成式  計算値  実測値  IR (cm<sup>-1</sup>)  Mass (EI) 402 (M<sup>+</sup>)</p>
化合物 6 メタンスルホン酸塩	 <p>NMR (ppm) (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  1.87 (d, <i>J</i>=11.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 6.0H), 2.62 (m, 1H), 2.8-3.2 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 3.53 (d, <i>J</i>=19.8 Hz, 1H), 5.84 (d, <i>J</i>=5.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i>=8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H).</p> <p>融点 (°C).  元素分析値  組成式 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2.0CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H·0.7H<sub>2</sub>O  計算値 C, 52.82; H, 5.35; N, 4.74; S, 10.85  実測値 C, 52.57; H, 5.36; N, 4.70; S, 11.23  IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)  3410, 1649, 1508, 1462, 1390, 1330, 1199, 1108, 1060, 785, 559.  Mass</p>

特平 1 1 - 2 0 4 8 0 9

【 0 0 3 5 】

【表 3】

<p>化合物 7 メタンスルホン酸塩</p> 	<p>NMR (ppm) (300 MHz, DMSO-d6)</p> <p>1.90 (d, <math>J=11.3</math> Hz, 1H), 2.35 (s, 6.0H), 2.66 (m, 1H), 2.8-3.3 (m, 8H), 3.60 (m, 2H), 4.02 (d, <math>J=6.0</math> Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.65 (d, <math>J=8.2</math> Hz, 1H), 6.68 (d, <math>J=8.2</math> Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.65 (t, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.82 (t, <math>J=7.7</math> Hz, 1H), 7.98 (d, <math>J=8.2</math> Hz, 1H), 8.08 (d, <math>J=8.2</math> Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).</p>	<p>融点 (°C). 元素分析値 組成式 <math>C_{31}H_{28}N_2O_3 \cdot 2.0CH_3SO_3H \cdot 0.7H_2O</math> 計算値 C, 58.17; H, 5.53; N, 4.11; S, 9.41. 実測値 C, 57.99; H, 5.49; N, 4.19; S, 6.67. IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr) 3174, 1502, 1460, 1325, 1197, 1164, 1116, 1044, 750, 555. Mass</p>
<p>化合物 8 メタンスルホン酸塩</p> 	<p>NMR (ppm) (300 MHz, CD3OD)</p> <p>8.27 (1H, s), 8.12 (1H, d, <math>J=8.0</math> Hz), 7.94 (1H, d, <math>J=8.2</math> Hz), 7.88-7.82 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.36 (1H, dd, <math>J=5.0, 1.2</math> Hz), 7.09-7.08 (1H, m), 7.03 (1H, dd, <math>J=5.0, 1.6</math> Hz), 6.76 (1H, d, <math>J=8.1</math> Hz), 6.70 (1H, d, <math>J=8.1</math> Hz), 5.73 (1H, s), 4.02 (1H, d, <math>J=6.3</math> Hz), 3.74-3.69 (1H, m), 3.61 (1H, d, <math>J=2.0, 1.2</math> Hz), 3.54-3.45 (2H, m), 3.42-3.31 (3H, m), 2.91-2.77 (1H, m), 2.07-2.00 (1H, m).</p>	<p>融点 (°C). 元素分析値 組成式 計算値 実測値 IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr) 3329, 1638, 1507, 1468, 1428, 1330, 1203, 1119, 1047, 938, 917, 897, 845, 813, 785, 723, 555. Mass</p>

## 実施例 1. ラット律動的膀胱収縮運動に対する作用

S D系雌性ラットをウレタン (1.0g/kg) の腹腔内投与によって麻酔した。動物の尿道口よりポリエチレンチューブを膀胱まで挿入し結紮固定した後、同チューブより生理食塩水を適宜注入 (注入速度: 約0.2ml/min、最大約1.5ml/匹) し膀胱の律動的収縮運動を発現させた。なお、膀胱の律動的収縮運動については、膀胱内に挿入したポリエチレンチューブを介して膀胱内圧を測定することによりモニターした。安定した律動的収縮運動が少なくとも10回認められるのを確認した後、被験化合物を1ml/kgの用量で静脈内投与した。被験化合物投与後10分以内に膀胱内圧が投与直後に示した膀胱内圧の50%以下を示した場合膀胱収縮ありと判定し、再び50%以上の膀胱内圧を示すまでの間を律動的膀胱収縮抑制時間とした。被験化合物の投与溶媒として、被験化合物 1、2、3、4、5 には5%キシリトール溶液を用い、被験化合物 6 には生理食塩水、被験化合物 7 には10%エタノール溶液、および被験化合物 8 には10%DMSO溶液を用いた。なお、5%キシリトール溶液、10%エタノール溶液および10%DMSO溶液の各溶媒についても1ml/kgの用量で検討した。この結果を表 4 に示した。いずれの化合物においても用いた溶媒のみにくらべ律動的膀胱収縮抑制作用が認められた。

【 0 0 3 6 】

【表 4】

表 4. ラット律動的膀胱収縮運動に対する作用

被験化合物	投与量	例数	平均律動的膀胱収縮
			抑制時間(分)
5%キシリトール	1ml/kg	4	1.3
化合物 1	30mg/kg	4	6.2
化合物 2	10mg/kg	4	4.5
化合物 3	20mg/kg	4	5.0
化合物 4	10mg/kg	4	13.9
化合物 5	30mg/kg	4	5.7
化合物 6	3mg/kg	6	24.1
10%エタノール	1ml/kg	5	1.5
化合物 7	5mg/kg	5	17.1
10%DMSO	1ml/kg	4	3.5
化合物 8	10mg/kg	4	19.5

【0037】

## 【発明の効果】

一般式 (I) で表されるキシリソモルヒナン誘導体およびその薬理学的に許される塩は、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防に有用な医薬品として用いられる。

【書類名】 要約書

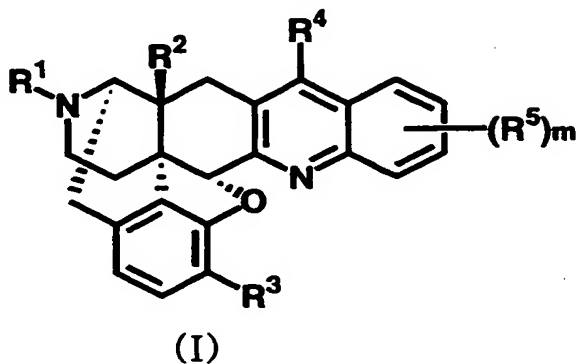
【要約】

【課題】 本発明の目的は副作用の軽減された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を提供することである。

【解決手段】

一般式 (I)

【化 1】



〔式中、R<sup>1</sup>はメチル、エチル、フェネチルなど、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はヒドロキシ、メトキシなど、R<sup>4</sup>は、水素、メチル、アミノなど、(R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>は水素、置換ベンゾなどを表す。〕で表されるキノリノモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩、およびそれらからなる頻尿又は尿失禁の治療又は予防剤を提供する。

【効果】

本発明の化合物は律動的膀胱収縮の抑制作用を有していることが明らかとなった。従って本発明の化合物は頻尿又は尿失禁の治療又は予防に用いる薬剤として有用である。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 〔0000003159〕

1. 変更年月日	1990年 8月29日
〔変更理由〕	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
氏 名	東レ株式会社